

Requested document:	<a href="#">JP6183968 click here to view the pdf document</a>
---------------------	---

**DRUG FOR THERAPY OF CIRCADIAN RHYTHM, COMPOUND USED FOR IT AND METHOD FOR SYNTHESIS THEREOF**

Patent Number:

Publication date: 1994-07-05

Inventor(s): FURANKO FURASUKIINI; BOJIDAARU SUTANKOFU; ARUDO RAGUTSUJII;  
ERUMANNO DOURANTEI

Applicant(s): IFURO SAS D JIYORUJIO E ARUDO

Requested Patent: ☐ [JP6183968](#)

Application

Number: JP19930159817 19930630

Priority Number(s): IT1992MI01612 19920701

IPC Classification: A61K31/40; A61K31/40; C07D209/10

EC Classification: [C07D209/16](#)Equivalents: DE69327207D, ☐ [EP0585206](#), B1, IT1255199, JP2805575B2**Abstract**

**PURPOSE:** To obtain a drug which contains a specified tryptamine as an effective component and is excellent in treatment effect and useful for the treatment for sleeping disorder and immunodeficiency.

**CONSTITUTION:** This drug contains 2-substd.-3-(2-nitrovinyl)-5-methoxyindole expressed by the formula as an effective component. In the formula. R is CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, etc., and R<sub>2</sub> is H. The compd. of the formula is a novel substance and is obtd. by adding 5-methoxy-2-substd. indole to a soln. of 1-dimethylamino-2-nitroethylene in trifluoroacetic acid cooled at 0 deg.C to react.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-183968

(43) 公開日 平成6年(1994)7月5日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	AAA	9360-4C		
	AAE	9360-4C		
	ABA	9360-4C		
	ACV	9360-4C		
	ADU	9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数29(全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-159817  
(22) 出願日 平成5年(1993)6月30日  
(31) 優先権主張番号 MI 9 2 A-0 1 6 1 2  
(32) 優先日 1992年7月1日  
(33) 優先権主張国 イタリア (I T)

(71) 出願人 593120202  
イフロ・エッセ・ア・エッセ・ディ・ジョ  
ルジオ・エ・アルド・ラググジ  
I F L O S. a. s. d i G i o r  
g i o e A l d o L a g u z z i  
イタリア 20127 ミラノ ヴィア・プラ  
ンディーナ 7  
(72) 発明者 フランコ・フラスキーニ  
イタリア 20127 ミラノ ヴィア・プラ  
ンディーナ 7  
(74) 代理人 弁理士 北村 修

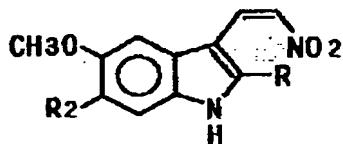
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 概日リズム治療用薬剤、これに用いる化合物およびその合成方法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 概日リズム障害の治療に利用できる化合物、  
このような化合物を含有する薬剤、化合物の合成方法を  
提供する。

【構成】 概日リズムの障害となる疾患の治療に特に有  
効な、次式等のトリプタミンタイプの合成医薬用。



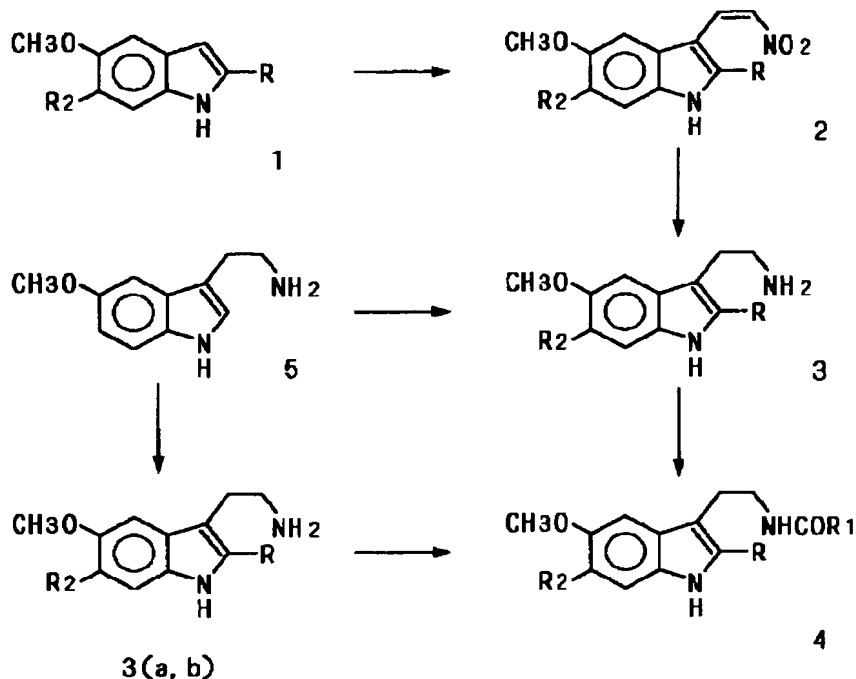
(Rは、CH<sub>3</sub>、C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>等、R<sub>2</sub>はH)

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 概日リズムの障害となる疾患の治療に特に有効な、トリプタミンタイプの合成医薬用であって、

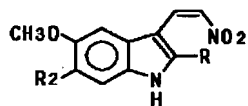
下記式によって作られる化合物。

## 【化1】



前記化合物を次表に示す。

【表1】



R = CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> = H

化合物	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
2 a	CH <sub>3</sub>	—	H
2 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	H
2 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	H
3 a	Br	—	H
3 b	Br	—	Br
4 a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 b	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 e	CH <sub>3</sub>	シクロプロピル	H
4 f	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	シクロプロピル	H
4 g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	シクロプロピル	H
4 h	Br	シクロプロピル	H
4 i	I	シクロプロピル	H
4 j	Br	CH <sub>3</sub>	H
4 k	I	CH <sub>3</sub>	H

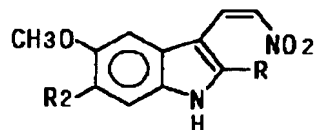
(3)

特開平 6-183968



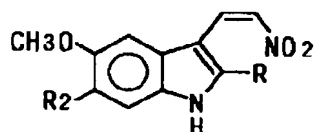
【請求項 2】 下記式によって表される 2-置換-3-(2-ニトロビニル)-5-メトキシインドールである請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】

R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>R<sub>2</sub> = H

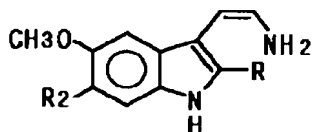
【請求項 3】 下記式によって表される 2-置換-3-(2-ニトロビニル)-5-メトキシインドールである請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】

R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>R<sub>2</sub> = H

【請求項 4】 下記式によって表される 2-置換-3-(2-ニトロビニル)-5-メトキシインドールである請求項 1 に記載の化合物。

【化 4】

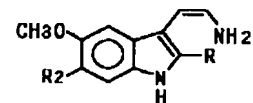


R = Br

R<sub>2</sub> = H

【請求項 5】 下記式によって表される 2-置換-5-メトキシトリプタミンである請求項 1 に記載の化合物。

【化 5】



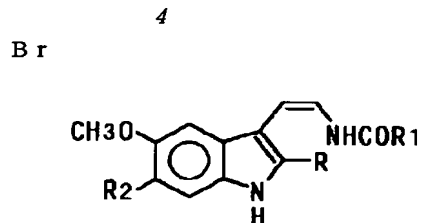
R = Br

R<sub>2</sub> = Br

【請求項 6】 下記式によって表される 2, 6-置換-5-メトキシトリプタミンである請求項 1 に記載の化合物。

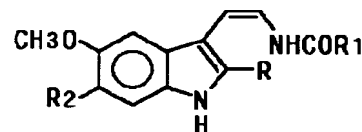
50

【化 6】

R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>10 R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> = H

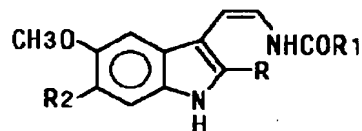
【請求項 7】 請求項 1 に記載の有効成分として下記式によって表される N-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化 7】

R = CH<sub>3</sub>R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> = H

【請求項 8】 請求項 1 に記載の有効成分として下記式によって表される N-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化 8】

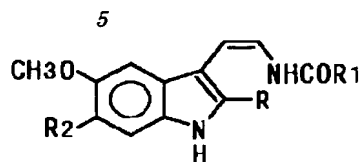
R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> = H

【請求項 9】 請求項 1 に記載の有効成分として下記式によって表される N-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化 9】

(4)

特開平6-183968



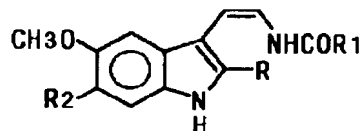
R = C6H5

R1 = CH3

R2 = H

【請求項10】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化10】



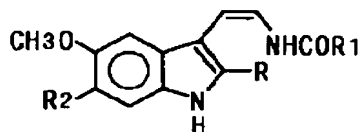
R = CH3

R1 = cyclopropyl

R2 = H

【請求項11】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化11】



R = C6H5

R1 = cyclopropyl

R2 = H

【請求項12】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化12】

10

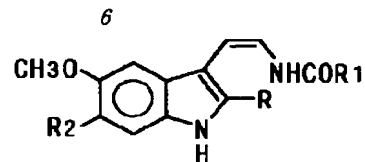
R = Br

R1 = cyclopropyl

R2 = H

【請求項13】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化13】



20

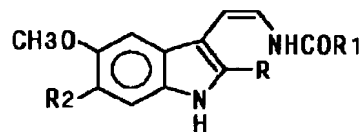
R = I

R1 = cyclopropyl

R2 = H

【請求項14】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化14】



30

R = Br

R1 = CH3

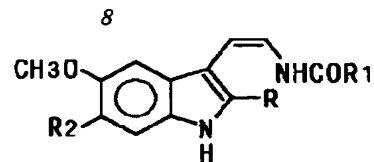
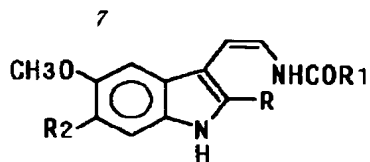
R2 = H

【請求項15】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【化15】

(5)

特開平6-183968



R = I

R = Br

R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> = H

10

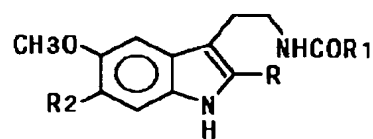
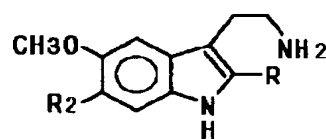
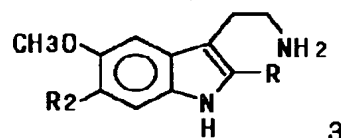
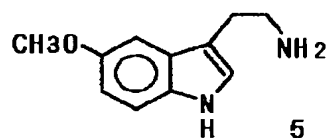
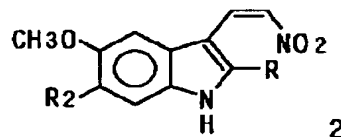
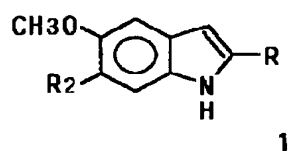
R<sub>2</sub> = Br

【請求項16】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

【請求項17】請求項1に記載の有効成分として下記式によって表されるN-アシル-2, 6-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する薬剤。

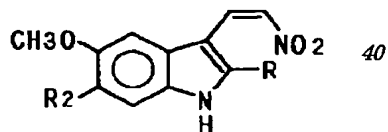
【化16】

【化17】



【請求項18】下記表にその特性を示す請求項1に記載の化合物。

【表2】

R = CH<sub>3</sub>R<sub>2</sub> = H

化合物	K <sub>a</sub> ± S <sub>e</sub> (L/mole)	K <sub>i</sub> (1/K <sub>a</sub> ) (moles/L)	活性度
4 a	2.3 E <sup>+9</sup> ± 7.7 E <sup>+8</sup>	4.33 E <sup>-10</sup>	作動薬
4 b	2.4 E <sup>+8</sup> ± 1.7 E <sup>+7</sup>	4.30 E <sup>-9</sup>	作動薬

9				10
4 c	1. 9 E <sup>+8</sup> ±	7. 1 E <sup>+7</sup>	5. 3 0 E <sup>-9</sup>	半拮抗剤
4 d	1. 8 E <sup>+10</sup> ±	5. 6 E <sup>+9</sup>	5. 7 0 E <sup>-11</sup>	拮抗剤
4 e	1. 5 E <sup>+9</sup> ±	4. 1 E <sup>+8</sup>	6. 3 0 E <sup>-10</sup>	作動薬
4 f	5. 5 E <sup>+7</sup> ±	7. 1 E <sup>+6</sup>	1. 8 E <sup>-8</sup>	不活性
4 g	4. 1 E <sup>+9</sup> ±	5. 1 E <sup>+8</sup>	2. 4 0 E <sup>-10</sup>	半拮抗剤
4 h	4. 6 E <sup>+8</sup> ±	2. 2 E <sup>+7</sup>	2. 1 0 E <sup>-10</sup>	作動薬
4 i	1. 0 E <sup>+10</sup> ±	2. 1 E <sup>+9</sup>	1. 0 E <sup>-10</sup>	作動薬
4 j	1. 7 E <sup>+10</sup> ±	5. 9 E <sup>+9</sup>	5. 8 0 E <sup>-11</sup>	作動薬
4 k	4. 6 E <sup>+10</sup> ±	5. 9 E <sup>+9</sup>	2. 1 0 E <sup>-11</sup>	作動薬
4 l	1. 5 E <sup>+10</sup> ±	3. 1 E <sup>+9</sup>	6. 7 E <sup>-11</sup>	作動薬
メラトニン	6. 5 E <sup>+8</sup> ±	7. 1 E <sup>+7</sup>	1. 5 E <sup>-9</sup>	作動薬

【請求項19】作動薬として請求項1に記載の化合物の少なくとも一つを含有する薬剤であって、前記化合物は概日リズム障害の治療に対して有効で、複数の時間ゾーンを短時間で移動する人間の非同期化症状を除去する作動薬である。

【請求項20】トリプタミン構造体を有する作動薬として請求項1に記載の化合物の少なくとも一つを含有する薬剤であって、前記化合物は人間の睡眠障害及び、非同期化症状を有する視覚障害者の治療に有効な化合物を含む。

【請求項21】活性成分として請求項1に記載の化合物の少なくとも一つを有する薬剤であって、高齢化に関連する疾患の治療と、概日リズムの不調、睡眠障害、免疫不全の治療とに有効な薬剤。

【請求項22】活性成分として請求項1に記載の化合物の少なくとも一つを有する薬剤であって、前記化合物が、腫瘍の治療と防止、更に排卵のコントロールとに有効な作動薬である。

【請求項23】活性成分として請求項1に記載の化合物の少なくとも一つを有する薬剤であって、前記化合物が、季節憂鬱症の治療、生殖サイクルにおいて季節性を有する動物の処置と、ハイポサラミック無月経症の治療に有効な拮抗剤である。

【請求項24】請求項1に記載の化合物の合成方法であって、この方法の第1段階において、0℃に冷却されたトリフロロ酢酸(TFA)中の1-ジメチルアミノ-2-ニトロエチレンの溶液に、5-メトキシ-2-置換インドールを添加する合成方法。

【請求項25】請求項24に記載の合成方法であって、前記反応物を室温で約0.5時間攪拌し、次に、これを氷水に注ぎ、エチルアセテート又は塩化メチレンで抽出する合成方法。

【請求項26】請求項24及び25に記載の合成方法であって、無水テトラヒドロフラン中の粗製2又は2,6-置換5-メトキシトリプタミン及びトリエタノールアミン(TEA)の冷溶液に、N-アシル化合物を添加し、これによって得られた反応物を約16時間室温で攪拌し続ける合成方法。

【請求項27】請求項26に記載の合成方法であって、

前記溶媒を蒸発させ、その残留物をエチルアセテートに溶解し、飽和重炭酸塩溶液で洗浄する合成方法。

【請求項28】請求項27に記載の合成方法であって、前記有機相を減圧下で留去し、その粗製生成物を7:3の割合のエチルアセテートとシクロヘキサンの混合物を使用してフラッシュクロマトグラフィーによって純化する合成方法。

【請求項29】活性物質が概日リズムの障害となる疾患の治療に有効である請求項1に記載の化合物を含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、概日リズムの障害となる疾患の治療に特に有効な、トリプタミン核を有する薬剤、新規な化合物およびその合成方法に関する。

【0002】

【従来の技術】自然環境において、体内リズムは昼夜の規則的反復、及び、それよりも緩慢なサイクル(月や季節)に順応する。特に先進諸国においては、人工暖房や人工光が使用されているにもかかわらず、人間の周期性は明確に知覚できるものであり、ある種の環境下においては極めて重要なものである(例えば、季節憂鬱症(Seasonal Affective Disorder)、又は冬季憂鬱症)。現在においても、人間は昼行性であることに変わりはないが、現在の社会組織は、我々の生理機能と環境との間の対応性の欠如を生じさせることが多い。N-アセチル-5-メトキシトリプタミンは、脊椎の松果体によって周期的に分泌されるホルモンであり、その分泌は、松果体内、脳脊髄内及び抹消血液内において、夜間に集中している。

【0003】松果体によるN-アセチル-5-メトキシトリプタミンの合成と分泌は、体内時計によって制御される体内リズムによって特徴付けられる。このリズムの相は、光による光周期と同期しており、それ故、N-アセチル-5-メトキシトリプタミンは、環境からの光周期情報の主たる変換物質の一つと考えられている。事実、このホルモンの最も重要な働きは、光周期性の高い動物における生殖能力への影響である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】ここ数年間において本出願人によって行われた研究により、中枢神経システムにおけるN-アセチル-5-メトキシトリプタミンのレセプタに対して高い親和性を有し、生物学的効果を生み出す数多くの化合物の合成、特性及び評価が可能になった。従って、これらの新しいトリプタミン誘導体を、概日リズム障害や疾患（時間疾患chronopathologies）の治療に利用することが出来ると考えられる。特に予期していなかった最も驚くべき事実は、核及び側鎖を置換することによって、作動薬（アゴニスト）又は、基本分子の10ないし30倍もの活性度を備えた拮抗作用を有するトリプタミン誘導体を得ることが出来るということである。そこで、本発明の目的は、新しいトリプタミン誘導体を用いて、概日リズム障害や疾患（時間疾患chronopathologies）の治療に利用できる化合物を提供すること、このような化合物を含有する薬剤を提供すること、及び該化合物の合成方法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため、本発明の特徴構成は、概日リズムの障害となる疾患の治療に特に有効な、トリプタミンタイプの合成医薬用であって、下記式によって作られる化合物である点にあ\*

化合物	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
2 a	CH <sub>3</sub>	—	H
2 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	H
2 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	H
3 a	Br	—	H
3 b	Br	—	Br
4 a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 b	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H
4 e	CH <sub>3</sub>	シクロプロピル	H
4 f	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	シクロプロピル	H
4 g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	シクロプロピル	H
4 h	Br	シクロプロピル	H
4 i	I	シクロプロピル	H
4 j	Br	CH <sub>3</sub>	H
4 k	I	CH <sub>3</sub>	H
4 l	Br	CH <sub>3</sub>	Br

【0009】本発明の化合物として、下記式によって表される2-置換-3-(2-ニトロビニル)-5-メトキシインドールであってもよい。

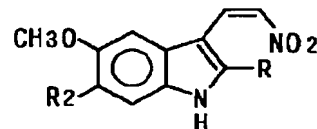
【0010】

【化19】

\*る。

【0006】

【化18】



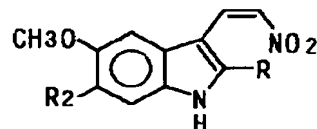
R = C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

R<sub>2</sub> = H

【0007】前記化合物を次表に示す。

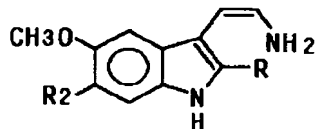
【0008】

【表3】



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>2</sub> = H



R = Br

R<sub>2</sub> = H

50 【0011】更に本発明の化合物として、下記式によ



(8)

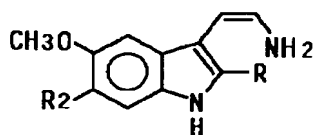
特開平6-183968

13

て表される2-置換-3-(2-ニトロビニール)-5-メトキシインドールであってもよい。

【0012】

【化20】



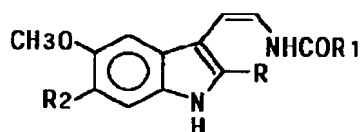
R = Br

R2 = Br

【0013】更に本発明の化合物として、下記式によって表される2-置換-3-(2-ニトロビニール)-5-メトキシインドールであってもよい。

【0014】

【化21】



R = C3H7

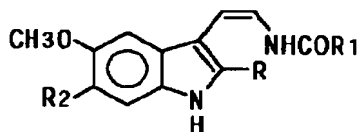
R1 = CH3

R2 = H

【0015】更に本発明の化合物として、下記式によって表される2-置換-5-メトキシトリプタミンであってもよい。

【0016】

【化22】



R = CH3

R1 = CH3

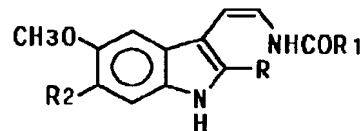
R2 = H

【0017】更に本発明の化合物として、下記式によって表される2, 6-置換-5-メトキシトリプタミンであってもよい。

【0018】

【化23】

14



R = C6H11

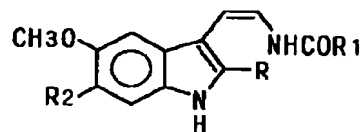
R1 = CH3

10 R2 = H

【0019】本発明の薬剤の特徴構成は、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有する点にある。

【0020】

【化24】



20

R = C6H5

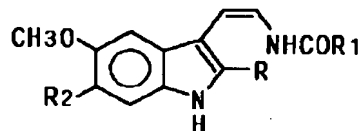
R1 = CH3

R2 = H

【0021】本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0022】

30 【化25】



R = CH3

R1 = cyclopropyl

40 R2 = H

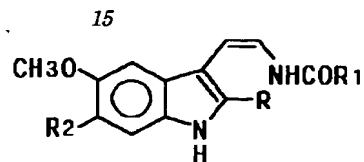
【0023】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0024】

【化26】

(9)

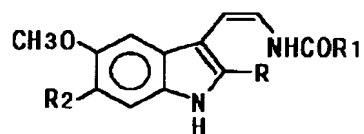
特開平6-183968

 $R = C_6H_5$  $R_1 = \text{cyclopropyl}$  $R_2 = H$ 

【0025】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0026】

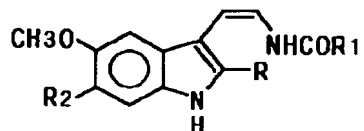
【化27】

 $R = Br$  $R_1 = \text{cyclopropyl}$  $R_2 = H$ 

【0027】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0028】

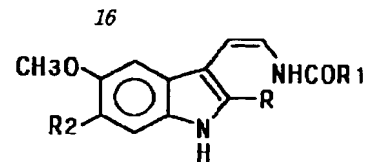
【化28】

 $R = I$  $R_1 = \text{cyclopropyl}$  $R_2 = H$ 

【0029】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0030】

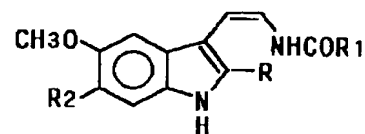
【化29】

 $R = Br$  $R_1 = CH_3$ 10  $R_2 = H$ 

【0031】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0032】

【化30】



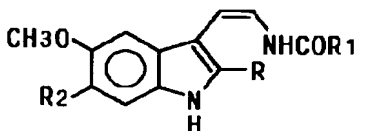
20

 $R = I$  $R_1 = CH_3$  $R_2 = H$ 

【0033】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0034】

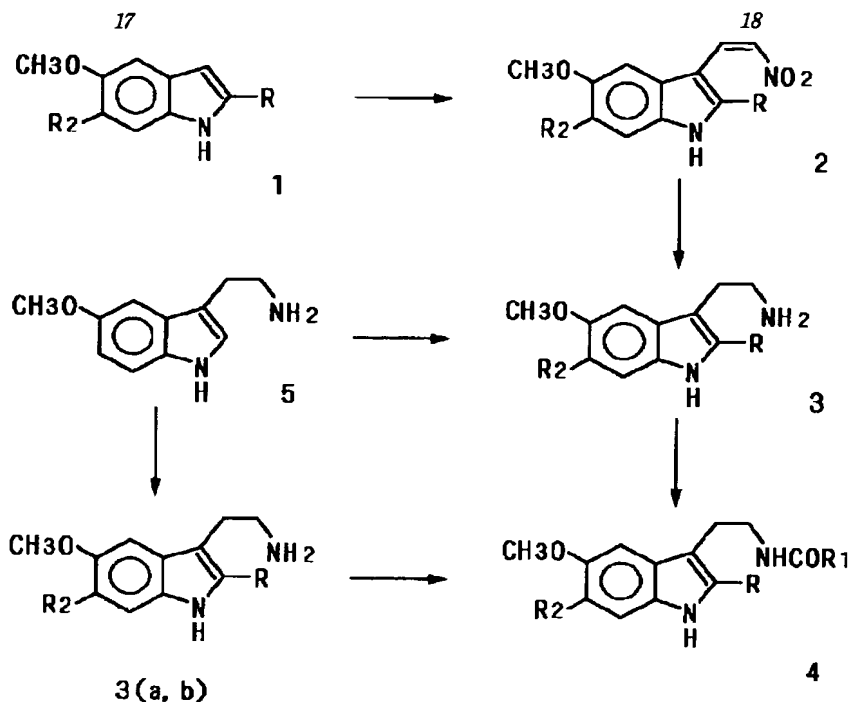
30 【化31】

 $R = Br$  $R_1 = CH_3$ 40  $R_2 = Br$ 

【0035】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0036】

【化32】



【0037】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

【0038】

【化33】

【0039】更に、本発明の薬剤として、下記式によって表されるN-アシル-2, 6-置換-5-メトキシトリプタミンを含有するものでもよい。

\*リプタミンを含有するものでもよい。

【0040】

【化34】

【0041】本発明の化合物として、下記表にその特性を示すものでよい。

【0042】

【表4】

化合物	$K_a \pm S_e$ (L/mole)	$K_i$ (1/ $K_a$ ) (mole/L)	活性度
4a	$2.3E^8 \pm 7.7E^8$	$4.33E^{-10}$	作動薬
4b	$2.4E^8 \pm 1.7E^7$	$4.30E^{-9}$	作動薬
4c	$1.9E^8 \pm 7.1E^7$	$5.30E^{-9}$	拮抗剤
4d	$1.8E^{10} \pm 5.6E^9$	$5.70E^{-11}$	拮抗剤
4e	$1.5E^9 \pm 4.1E^8$	$6.30E^{-10}$	作動薬
4f	$5.5E^7 \pm 7.1E^6$	$1.8E^{-8}$	不活性
4g	$4.1E^9 \pm 5.1E^8$	$2.40E^{-10}$	拮抗剤
4h	$4.6E^8 \pm 2.2E^7$	$2.10E^{-10}$	作動薬
4i	$1.0E^{10} \pm 2.1E^9$	$1.0E^{-10}$	作動薬
4j	$1.7E^{10} \pm 5.9E^9$	$5.80E^{-11}$	作動薬
4k	$4.6E^{10} \pm 5.9E^9$	$2.10E^{-11}$	作動薬
4l	$1.5E^{10} \pm 3.1E^9$	$6.7E^{-11}$	作動薬
メラトニン	$6.5E^8 \pm 7.1E^7$	$1.5E^{-9}$	作動薬

【0043】本発明の作動薬の特徴構成は、上記した化合物の少なくとも一つを含有する薬剤であって、前記化合物は概日リズム障害の治療に対して有効で、複数の時間ゾーンを短時間で移動する人間の非同期化症状を除去する点にある。

【0044】更に本発明の作動薬として、トリプタミン構造体を有し、前記化合物は人間の睡眠障害及び、非同

期化症状を有する視覚障害者の治療に有効な化合物を含むことが好ましい。

【0045】更に本発明の薬剤は、活性成分として上記化合物の少なくとも一つを有する薬剤であって、高齢化に関連する疾患の治療と、概日リズムの不調、睡眠障害、免疫不全の治療とに有効であることである。

【0046】更に本発明の作動薬が、活性成分として上

19

記化合物の少なくとも一つを有し、前記化合物が、腫瘍の治療と防止、更に排卵のコントロールとに有効な点にある。

【0047】更に本発明の薬剤は、活性成分として上記化合物の少なくとも一つを有し、前記化合物が、季節憂鬱症の治療、生殖サイクルにおいて季節性を有する動物の処置と、ハイポサラミック無月経症の治療に有効な拮抗剤である。

【0048】本発明にかかる前記化合物の合成方法の特徴構成は、第1段階において、0℃に冷却されたトリフ

ロロ酢酸（TFA）中の1-ジメチルアミノ-2-ニトロエチレンの溶液に、5-メトキシ-2-置換インドールを添加する点にある。

【0049】本発明にかかる合成方法として、前記反応物を室温で約0.5時間攪拌し、次に、これを氷水に注ぎ、エチルアセテート又は塩化メチレンで抽出することが好ましい。

【0050】本発明にかかる合成方法として、無水テトラヒドロフラン中の粗製2又は2,6-置換5-メトキシトリプタミン及びトリエタノールアミン（TEA）

の冷溶液に、N-アシル化合物を添加し、これによって得られた反応物を約16時間室温で攪拌し続けることが好ましい。

【0051】本発明にかかる合成方法として、前記溶媒を蒸発させ、その残留物をエチルアセテートに溶解し、飽和重炭酸塩溶液で洗浄することが好ましい。

【0052】本発明にかかる合成方法として、前記有機相を減圧下で留去し、その粗製生成物を7:3の割合のエチルアセテートとシクロヘキサンの混合物を使用してフラッシュクロマトグラフィーによって純化することが好ましい。

【0053】そして、本発明の薬剤として、活性物質が概日リズムの障害となる疾患の治療に有効である上記化合物を含むことが有用である。

【0054】

【作用】次に、これらの物質のいくつかの反応式と評価とによる合成例について記載する。反応式は次の通りである。

【0055】

【化35】

化合物	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	収率 (%)	m. p.	再結晶溶媒
2 a	CH <sub>3</sub>	--	H	58	—	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -ヘキサン
2 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	--	H	60	114 °	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -ヘキサン
2 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	--	H	79	170 °	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -ヘキサン
3 a	Br	--	H	60	136-138 °	EtOAc-ヘキサン
3 b	Br	--	Br	50	146-147 °	EtOAc-ヘキサン
4 a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	50	122 °	EtOAc-ヘキサン
4 b	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	30	非晶質	—
4 c	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	51	非晶質	—

20

【0056】5-メトキシ-2-置換インドールのニトロオレフィン化（2 a-c）

0℃に冷却されたトリフロロ酢酸（TFA）（6cc）中の1-ジメチルアミノ-2-ニトロエチレン（1.16 g, 10mM）の溶液に、5-メトキシ-2-置換インドール（10mM）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で約0.5時間攪拌した。次に、これを冷水に注ぎ、エチルアセテート又は塩化メチレンで抽出した。減圧状態で有機溶剤を除去し、その残留物を結晶化によって純化した。

【0057】5-メトキシ-2-置換 トリプタミン（3）の製造

窒素雰囲気下で無水テトラヒドロフラン（THF）（30cc）中のLiAlH<sub>4</sub>（1.14 g, 30mM）の懸濁液に、無水テトラヒドロフラン（THF）（30cc）中の3-（2-ニトロビニル）-5-メトキシ-2-置換インドール（2, 5mM）の溶液をゆっくりと添加し、この混合物を約45分間還流した。冷却後、リチウムアルミニウムハイドライドの過剰成分を破壊すべく、これに注意深く水を添加した。この混合物をセライト（celite）で濾過処理し、この濾液を減圧下で濃縮した。残った水性相を減圧下で蒸発させ、この粗製物を次のステップに使用した。

【0058】N-アセチル-2および2,6-置換-5-メトキシ トリプタミン（4 a-1）の製造

無水テトラヒドロフラン（12cc）中の粗製2又は2,6-置換5-メトキシトリプタミン（3; 3a, b）（4mM）及びトリエタノールアミン（TEA）（4mM）の冷溶液に、新たなアシル化合物（無水酢酸）（4mM）を添加し、これによって得られた混合物を約15時間室温で攪拌し続けた。次に、溶媒を蒸発させ、その残留物をエチルアセテート中に溶解し、飽和重炭酸塩溶液で洗浄した。有機相を減圧下で留去し、その粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィー（エチルアセテート-シクロヘキサン 7:3）によって純化した。すべての物質の相対的親和性を評価し、従来式テストにより生物学的活性度をテストした。下表にトリプタミン類似物の物理化学データを示す。

【0059】

【表5】

21				22			
4 d	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	52	—	MeOH-ET <sub>2</sub> O	
4 e	CH <sub>3</sub>	シクロ プロピル	H	44	—	EtOAc	—ヘキサン
4 f	CH <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	シクロ プロピル	H	25	142-143 °	EtOAc	—ヘキサン
4 g	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	シクロ プロピル	H	60	非晶質	—	
4 h	Br	シクロ プロピル	H	25	subl 85 °	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—ヘキサン
4 i	I	シクロ プロピル	H	30	subl 87 °	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	—ヘキサン
4 j	Br	CH <sub>3</sub>	H	35	141-142 °	EtOAc	—ヘキサン
4 k	I	CH <sub>3</sub>	H	40	146-149 °	EtOAc	—ヘキサン
4 l	Br	CH <sub>3</sub>	Br	30	146-148 °	EtOAc	—ヘキサン

【0060】次表に化合物の特性を示す。

\*【表6】

【0061】

\*

化合物	K <sub>a</sub> ± S <sub>e</sub> (L/mole)		K <sub>i</sub> (1/K <sub>a</sub> ) (moles/L)		活性度
4 a	2.3E <sup>+9</sup>	± 7.7E <sup>+8</sup>	4.33E <sup>-10</sup>		作動薬
4 b	2.4E <sup>+8</sup>	± 1.7E <sup>+7</sup>	4.30E <sup>-9</sup>		作動薬
4 c	1.9E <sup>+8</sup>	± 7.1E <sup>+7</sup>	5.30E <sup>-9</sup>		拮抗剤
4 d	1.8E <sup>+10</sup>	± 5.6E <sup>+9</sup>	5.70E <sup>-11</sup>		拮抗剤
4 e	1.5E <sup>+9</sup>	± 4.1E <sup>+8</sup>	6.30E <sup>-10</sup>		作動薬
4 f	5.5E <sup>+7</sup>	± 7.1E <sup>+6</sup>	1.8E <sup>-8</sup>		不活性
4 g	4.1E <sup>+9</sup>	± 5.1E <sup>+8</sup>	2.40E <sup>-10</sup>		拮抗剤
4 h	4.6E <sup>+8</sup>	± 2.2E <sup>+7</sup>	2.10E <sup>-10</sup>		作動薬
4 i	1.0E <sup>+10</sup>	± 2.1E <sup>+9</sup>	1.0E <sup>-10</sup>		作動薬
4 j	1.7E <sup>+10</sup>	± 5.9E <sup>+9</sup>	5.80E <sup>-11</sup>		作動薬
4 k	4.6E <sup>+10</sup>	± 5.9E <sup>+9</sup>	2.10E <sup>-11</sup>		作動薬
4 l	1.5E <sup>+10</sup>	± 3.1E <sup>+9</sup>	6.7E <sup>-11</sup>		作動薬
メラトニン	6.5E <sup>+8</sup>	± 7.1E <sup>+7</sup>	1.5E <sup>-9</sup>		作動薬

ここに、K<sub>a</sub> ± S<sub>e</sub>は定数 (association constant) の平均 ± 標準偏差であり、K<sub>i</sub>は1/K<sub>a</sub>である。

【0062】

【発明の効果】本出願人によって合成された新しい物質は、γ-アミノ酪酸レセプタ複合体 (GABA<sub>a</sub>) との相互作用を通じてマクロ-ミクロ構造に影響を及ぼし、睡眠の時間組織を改善するのに効果的であった。本出願人によって合成された新規な作動薬は、末梢血液から分離された人間の単核細胞の化学走性を増加させることができ、従って、免疫システムの細胞間の信号変換に直接的に関係していることが示される。

【0063】本発明により、新しいトリプタミン誘導体を用いて、概日リズム障害や疾患 (時間疾患 *chronopathologies*) の治療に利用できる化合物を提供すること、このような化合物を含有する薬剤を提供すること、及び該化合物の合成方法を提供することができた。

【0064】

【実施例】

作動薬の治療適応例

1) 概日組織障害

1. a. 時差ぼけ

5つ以上の時間ゾーンを短時間で特に東方向に移動する人において、特に顕著な非同期化現象が観察される。

1. b. 心理的不眠症、「睡眠相遅延症候群 ("Delayed Phase Sleep Syndrome")」等の睡眠の時間的マクロ及びミクロ組織の障害等の睡眠障害 例えば、本出願人によって合成されたN-アセチル-2-プロモ-5-メトキシトリプタミンのような新しいトリプタミン誘導体は、睡眠障害のケースにおいて、ベンゾジアゼピン (BDZ) の代わりに、N-アセチル-5-メトキシトリプタミンに係る治療を、代用することができる同じ作動薬によって特徴付けられる物質に言及する。夜間に投与されたベンゾジアゼピンにより、体内リズムの時間相が遅延し、その結果、

50 概日リズムが中断される。

【0065】この作用は、神経-thalamocorticalネットワークにおける作用とともに、体内時計(the suprachiasmatic nucleus, SCN)に対する直接的影響によるものである。睡眠障害の場合、メラトニンの内生リズム、即ち、概日ペースメーカ機能の生物学的マーカも又変化することが非常に多い。ベンジアゼピンには、昼間の不安や自殺衝動(ideations 観念作用)等の副作用がある。人間を含めて哺乳動物のSCNには、新しいトリプタミン誘導体に対して高い親和力を有するN-アセチル-5-メトキシトリプタミンレセプタが存在している。ベンゾジアゼピンと同時にメラトニンを投与することによって、時間相を強化し、その結果、体内時計に対するベンゾジアゼピンの有害な作用を補償することができる。本出願人によって合成された新しい物質は、 $\gamma$ -アミノ酪酸( $\gamma$ -amino-butyric acid)レセプタ複合体(GABAa)との相互作用を通じてマクロ-ミクロ構造に影響を及ぼし、睡眠の時間組織を改善するのに効果的である。

【0066】1. c. 様々な時間帯で労働する人々  
異なった時間ローテーションで働く人々は、睡眠/覚醒サイクルにおいて、不眠症、昼間における過剰活動(hypoaactivity)、や憂鬱として現れる生体内リズム障害に苦しむことが多い。又、メラトニンの生体内リズムも狂う。

1. d. 目が不自由で非同期化した人々の治療  
全盲の人々は、その概日リズムの「外部の影響を受けない進行(free running)」に関連する障害に苦しむことが多い。

【0067】2. 老齢化  
老齢化に伴い、松果体の衰えによりメラトニン濃度が血清中と松果体との両方において低下する。高齢者における松果体の機能不全に関連する多数の問題は、生体内リズムの変化、特に、光に対する敏感度が変化することが原因であると考えられる。

【0068】この分野における主たる適応例は次の通りである。

2. a. 生体内リズム交替の矯正(上述)
2. b. 睡眠障害(上述)
2. c. 免疫不全

【0069】近年、N-アセチル-5-メトキシトリプタミンに免疫調節能力があることが、生体内及び生体外モデルを使用して証明された。本出願人によって合成さ

れた新規な作動薬は、末梢血液から分離された人間の単核細胞の化学走性(chemiotaxis)を増加させることができ、従って、免疫システムの細胞間の信号変換に直接的に関係していることが示される。

【0070】3. 腫瘍  
新しい作動薬が、細胞増殖の減少に直接的作用を有していることが、いくつかの生体外モデルシステム(人間の黒色腫及びネズミ黒色腫(murino)、乳ガン)において証明された。複数の種において行われた生体内研究によれば、新しい作動薬は化学療法と併用できる。その生体内作用は、又、その免疫システムに対する積極的影響にも帰することができる。

【0071】4) 排卵のコントロール  
生理周期の制御、排卵の防止、そして避妊の目的で低量のプロゲステン化合物と、毎日、微量(10-30mg)の新トリプタミンを使用することができることが証明されている。

拮抗剤の治療用途例

1) 周期的憂鬱症候群(SAD)

SADにかかった患者の多数において観察された時間相の遅延は、これらの患者を朝の時間帯において、強い光に当てることによって治療できた。これによって、時間相が速められ、内生メラトニンの高いレベルが低下した。これらの患者において、メラトニンのリズムが異常であることが観察された。従って、有効なメラトニン拮抗剤は、時間相の遅延を矯正し、内生メラトニンの作用を避けるために、昼間の治療に使用できるであろう。

【0072】2) 女性におけるハイポサラミック(hypothalamic)無月経症の治療

生殖年齢にある数多くの女性が、末梢血液中の異常に高い内生N-アセチル-5-メトキシトリプタミンレベルに関連するこの種の無月経症に苦しんでいる。

【0073】3) 生殖サイクルにおいて季節性を示す動物の処置

商業繁殖においては、動物の出産が一年の内の限られた期間内で、かつ、はっきりと決められた期間内に行われることが重要である。例えば、馬(longday breeder)のように、年間において日の長い季節に交尾する動物に、冬の日の短い時に新化合物の拮抗剤を投与して繁殖活動を誘発させることが可能である。反対に、日の短い季節に交尾する羊等の動物に、夏の日の長い時に新化合物の拮抗剤を投与して繁殖活動を誘発させることも可能である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
C 07 D 209/10

識別記号 庁内整理番号  
9284-4C

F I

技術表示箇所

(14)

特開平6-183968

(72)発明者 ボジダール・スタンコフ  
イタリア 20127 ミラノ ヴィア・プラ  
ンディーナ 7

(72)発明者 アルド・ラグッジ  
イタリア 20127 ミラノ ヴィア・プラ  
ンディーナ 7

(72)発明者 エルマンノ・ドゥランティ  
イタリア 20127 ミラノ ヴィア・プラ  
ンディーナ 7